

Title	胆道感染症の化学療法(35報): Ceftoram pivoxil(CFTM-PI)の胆汁中移行について
Author(s)	谷村, 弘; 永井, 祐吾; 青木, 洋三; 松本, 浩生; 大谷, 博; 邊見, 公雄; 沢田, 尚; 向原, 純雄; 本田, 和男; 加藤, 大典; 藤田, 真一; 田村, 尚史
Citation	日本外科宝函 (1988), 57(5): 400-412
Issue Date	1988-09-01
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/203978">http://hdl.handle.net/2433/203978</a>
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

## 胆道感染症の化学療法 (35報) —Cefteram pivoxil (CFTM-PI) の胆汁中移行について—

和歌山県立医科大学消化器外科<sup>1)</sup>, 大阪赤十字病院外科<sup>2)</sup>, 赤穂市民病院外科<sup>3)</sup>  
舞鶴市民病院外科<sup>4)</sup>, 高島病院外科<sup>5)</sup>

谷村 弘<sup>1)</sup>, 永井 祐吾<sup>1)</sup>, 青木 洋三<sup>1)</sup>, 松本 浩生<sup>2)</sup>  
大谷 博<sup>2)</sup>, 邊見 公雄<sup>3)</sup>, 沢田 尚<sup>3)</sup>, 向原 純雄<sup>4)</sup>  
本田 和男<sup>4)</sup>, 加藤 大典<sup>4)</sup>, 藤田 真一<sup>5)</sup>, 田村 尚史<sup>5)</sup>

〔原稿受付：昭和63年6月24日〕

### Chemotherapy of Biliary Tract Infection (35): Biliary Excretion of Cefteram pivoxil

HIROSHI TANIMURA<sup>1)</sup>, YUGO NAGAI<sup>1)</sup>, YOZO AOKI<sup>1)</sup>, HIROMI MATSUMOTO<sup>2)</sup>,  
HIROSHI OHTANI<sup>2)</sup>, KIMIO HENMI<sup>3)</sup>, HISASHI SAWADA<sup>3)</sup>, SUMIO  
MUKAIHARA<sup>4)</sup>, KAZUO HONDA<sup>4)</sup>, DAISUKE KATO<sup>4)</sup>,  
SHINICHI FUJITA<sup>5)</sup> and HISASHI TAMURA<sup>5)</sup>

Department of Gastroenterological Surgery, Wakayama Medical College<sup>1)</sup>, Department of Surgery,  
Osaka Red Cross Hospital<sup>2)</sup>, Department of Surgery, Ako Municipal Hospital<sup>3)</sup>, Department  
of Surgery, Maizuru Municipal Hospital<sup>4)</sup>, Department of Surgery, Takashima Hospital<sup>5)</sup>

Biliary excretion of cefteram pivoxil (CFTM-PI), a new oral cephalosporin, was studied in 9 patients with an indwelling T-tube by the crossover method after oral administration of 200 mg of CFTM-PI alone, or in combination with 300 mg of ursodeoxycholic acid (UDCA) or 100 mg of aclatonium napadisilate (Abovis), an activator of gastrointestinal motility. The results were as follows:

- 1) In 8 cases, excluding a gastrectomized case, biliary CFTM concentration reached a peak between 4 and 7 hr after administration when CFTM-PI was given alone. The highest mean concentration in bile 13.6  $\mu\text{g/ml}$ , being markedly high compared with the blood concentration.
- 2) T-2525A, a metabolite of CFTM, was detected by HPLC in the bile in 7 of 9 cases. In 5 cases given CFTM-PI alone, total 12-hr biliary recovery rates of T-2525A were 1.61 to 25.0% of the CFTM dose. However, in patients who had undergone transduodenal sphincteroplasty,

Key words: Cefteram pivoxil, Biliary excretion, Biliary tract infection, Ursodeoxycholic acid, Aclatonium napadisilate.

索引語：セフテラム ピボキシル, 胆汁中移行, 胆道感染症, ウルソデオキシコール酸, ナバジシル酸アクラトニウム.

Present address: Department of Gastroenterological Surgery, Wakayama Medical College, 7-Bancho 27, Wakayama 640, Japan.

and gastrectomy the rates were 36.1% and 59.2%, respectively.

3) In a patient who had undergone transduodenal sphincteroplasty, the peak biliary CFTM concentration appeared within 2 hr after administration, similar to that of blood and urinary concentrations when it was administered in combination with Abovis.

These results indicate that CFTM-PI is effective in the treatment of biliary tract infection. However, further studies are required to determine the administration method for each disease type, since combined use of UDCA or gastrointestinal motility activating agent influences the pharmacokinetics of CFTM-PI.

## 要 旨

- 1) 胃切除例を除く7例の CFTM-PI 単独投与後の胆汁中 CFTM 濃度は、4～7時間後にピーク値を示し、最高 29.7  $\mu\text{g/ml}$ 、平均 13.6  $\mu\text{g/ml}$  と血中濃度と比較して極めて高値であった。
- 2) 胆汁中より代謝体 T-2525A が9例中7例に認められ、単独投与5例ではその12時間胆汁中回収率は全体の1.61～36.1%であった。
- 3) UDCA 併用では、2例は CFTM 胆汁中濃度が上昇し、他の2例では逆にピークの出現が遅れ、かつ低値を示した。
- 4) 乳頭形成術を行った症例では、Abovis® 併用により CFTM 胆汁中濃度のピークは、血中・尿中と同様に、投与開始2時間以内の早期に出現した。

以上の成績より、CETM-PI の胆道感染症への有効性が示唆されたが、病態別投与法や胆汁酸製剤、消化管運動機能賦活剤の併用の影響は様々であり、その投与法はさらに検討を要する。

## は じ め に

近年、相次いで開発された第2、第3世代といわれるセフェム系抗生物質は、広域スペクトルを有し、肝腎毒性も比較的少ないため、各科領域における感染症治療薬の主流となっている。胆道感染症においても、グラム陽性菌ならびに陰性菌に対して広いスペクトルを有し、かつ胆汁移行の良好な薬剤は多数あり、その有用性が立証されている<sup>12)</sup>。しかしながら、これらはいずれも注射用製剤であり、それに比べて、経口用セフェム系抗生物質の開発は著しく遅れており、その種類は未だ少ない。

Ceferam pivoxil (CFTM-PI) は、富山化学工業総合研究所で新規に開発され、Fig. 1 に示す構造を有

し、体内に吸収されると CFTM に変換して抗菌力を発揮する経口用セフェム系抗生物質である。グラム陽性菌および陰性菌に対して、広範囲なスペクトルを有し、従来の Cephalexin (CEX), Cefaclor (CCL) などの経口用セフェム剤では感受性の低い *C. freundii*, *S. marcescens*, インドール陽性 *Proteus*, *E. cloacae* に対しても優れた感受性を示し、かつ  $\beta$ -lactamase に対しても従来の経口用セフェム剤より安定性が高いという特徴から<sup>9)</sup>、胆道感染症にも有効な治療薬として期待される。今回、我々はその基礎資料として、CFTM-PI の経口投与後の CFTM の胆汁中濃度の推移と、それに及ぼす併用薬の影響について検討した。

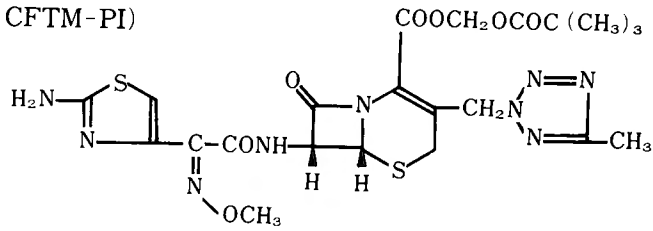
## 対 象 と 方 法

1987年6月から8月までに、我々の共同研究施設において、胆嚢・胆管結石にて総胆管切開後、Tチューブドレナージを施行した9例を対象とした。男5例、女4例、平均年齢は66歳(51～78歳)であった (Table 1)。このうち、1例は併存した胃ポリープに対し胃切除術が施行され、他の1例では十二指腸乳頭形成術も併せ行った。いずれも、十分経口摂取可能な状態(術後13日～24日、平均17.6日目、ただし胃切除例は37日後)で、黄疽はなく、Tチューブを24時間閉鎖しても全身状態の変わらない症例であった。CFTM-PI の胆汁中移行の検討は、以下の3法にて実施した。

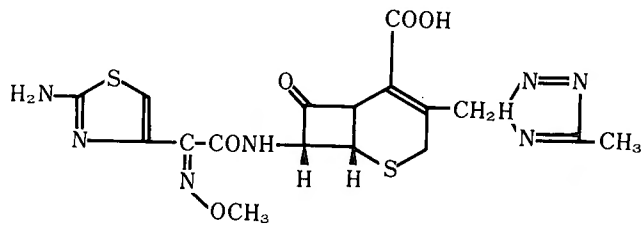
試験1 Tチューブ挿入9例において CFTM-PI 200 mg を食後に単回投与後、血液、尿、胆汁を採取し、それぞれについて CFTM 濃度を、また、胆汁については代謝体 T-2525A の濃度も測定した。

試験2 : 試験1と同一症例8例に対し、翌日または別の日に、CFTM-PI 200 mg と UDCA 300 mg を食後に同時投与し、UDCA が CFTM の胆汁中移行に及ぼす影響を検討した。

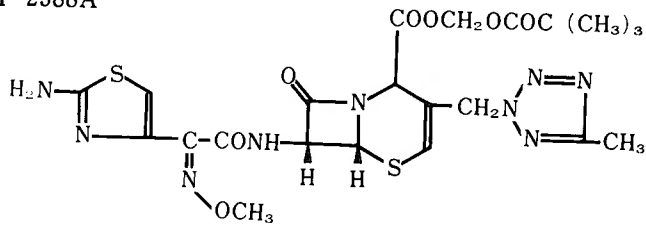
cefteram pivoxil  
(CFTM-PI)



cefteram  
(CFTM)



T-2588A



T-2525A

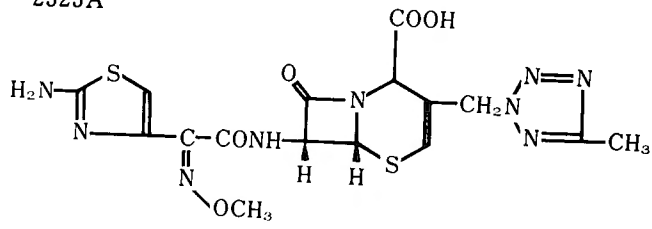


Fig. 1. CFTM-PI, CFTM および代謝体の化学構造式

Table 1. CFTM-PI 胆汁中移行検討症例

症 例				試験実施後病日			試験日胆汁量 (ml)			試験前クランプ日数			肝機能検査値	
No.	年齢	性別	体重 (kg)	試験 1	試験 2	試験 3	試験 1	試験 2	試験 3	試験 1	試験 2	試験 3	A L P (IU/ml)	T. Bil (mg/dl)
1	63	女	60	13	14	—	245	166+ $\alpha$	—	$\geq 3$ 日	0.5 日	—	(10.2)	1.0
2	77	男	53.5	16	17	—	144	107	—	2 日	無	—	(7.1)	1.6
3	73	男	59	17	18	—	193	145	—	$\geq 3$ 日	無	—	(11.4)	0.6
4	51	男	61	17	18	—	269	242	—	$\geq 3$ 日	0.5 日	—	327	1.1
5	63	女	44	23	25	—	189	85+ $\alpha$	—	$\geq 3$ 日	1.5 日	—	(10.4)	0.6
6	78	男	58	24	25	—	260	235+ $\alpha$	—	$\geq 3$ 日	0.5 日	—	(9.1)	1.1
7	66	女	60	14	15	19	235	244	249	$\geq 3$ 日	0.5 日	$\geq 3$ 日	122	0.8
8	54	女	49	17	—	21	255	—	217	$\geq 3$ 日	—	$\geq 3$ 日	814	0.5
9	73	男	40	37	40	—	361	264	—	$\geq 3$ 日	2.5 日	—	(44.6)	0.8

(症例 8：乳頭形成術，症例 9：胃切除術を同時施行)

( )：KA単位

試験 3：試験 1 と試験 1・2 両方を終了した 2 例において，さらに T チューブ外脚を 3 日間完全に閉鎖した後，CFTM-PI 200 mg と Abovis® 100 mg を食後に同時投与し，消化管運動促進による影響を検討した。

血液は血清に分離後，その 1 ml を，胆汁は時間帯毎の胆汁量を測定後，攪拌したものからその 2 ml を採取し，1/15M リン酸緩衝液 (pH 6.0) で 2 倍に希釈し，直ちに凍結保存した。尿は時間帯毎の尿量を測定後，攪拌してその 5 ml を採取し，直ちに凍結保存した。

胆汁中の薬剤濃度測定は，高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて CFTM，T-2525A の濃度を測定した。機器は島津製作所高速液体クロマトグラフ LC-3A に Lichrosorb RP-18 (Merck) 10  $\mu$ m を充填した 4 mm $\times$ 300 mm のカラムを装備したもので，移動相は CH<sub>3</sub>CN 230 ml，1M AcOH-AcONa 緩衝液 (pH 5.0) 10 ml，tetrabutylammonium bromide 1g に水を加えて全量 1000 ml としたものを用いた。流速は 1.0 ml/min で UV 254 nm で検出した。

血液，尿中の薬剤濃度測定は，bioassay 法にて測定した。Klebsiella pneumoniae ATCC 10031 を検定菌として，ペーパーディスク法で行った。検量線は，血清はヒトプール血清で，尿は 1/15M リン酸緩衝液 (pH 7.0) で作成した。

## 成 績

### 1) CFTM の血中濃度

試験 1 と試験 2 を平行して施行した 8 例のうち，胃

切除の症例を除き，7 例について血中濃度を比較した。CFTM-PI 200 mg 経口投与後の CFTM 血中濃度は，単独時 2 時間後で 0.90  $\mu$ g/ml，4 時間後で 1.81  $\mu$ g/ml，6 時間後で 1.31  $\mu$ g/ml であった。一方，UDCA 300mg 併用時には，2 時間後で 0.71  $\mu$ g/ml，4 時間

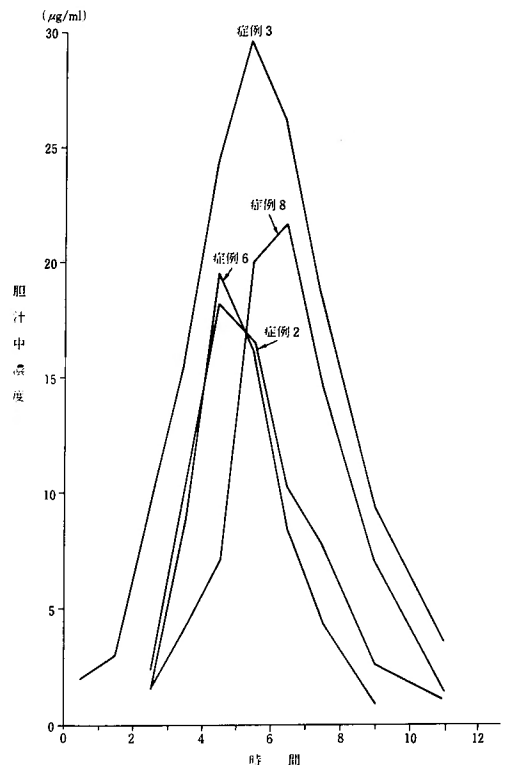


Fig. 2. CFTM-PI 単独投与時の CFTM 胆汁中濃度

Table 2. CFTM-PI 単独投与と UDCA 併用投与時の血中濃度

( $\mu\text{g/ml}$ )

	2 hr	4 hr	6 hr
CFTM-PI 200mg単独	0.90 $\pm$ 0.28	1.81 $\pm$ 0.31	1.31 $\pm$ 0.22
UDCA 300mg併用	0.71 $\pm$ 0.20	1.13 $\pm$ 0.21	0.99 $\pm$ 0.17

Mean  $\pm$  S.E. (n=7) \*) paired t-testで $p<0.05$ で有意差なし

Table 3. CFTM-PI 単独投与時の CFTM, T-2525A 胆汁中濃度

( $\mu\text{g/ml}$ )

症 例		採取時間 (hr)									
		0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-10	10-12
1	CFTM	N.D.	N.D.	0.60	1.34	4.58	4.92	2.84	1.46	0.82	N.D.
	T-2525A	N.D.	N.D.	N.D.	0.26	0.24	0.40	0.28	0.10	0.40	N.D.
2	CFTM	N.D.	N.D.	2.46	10.4	18.3	16.6	10.3	7.70	2.70	1.18
	T-2525A	N.D.	N.D.	0.12	0.60	2.62	3.52	2.86	3.10	1.40	0.64
3	CFTM	2.02	3.02	9.58	15.7	24.4	29.7	26.2	18.5	9.46	3.70
	T-2525A	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	2.12	2.76	2.80	2.22	1.24	0.46
4	CFTM	N.D.	N.D.	1.62	1.94	2.50	2.32	1.78	1.40	1.48	1.22
	T-2525A	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
5	CFTM	N.D.	N.D.	0.28	1.56	1.90	1.56	3.02	1.34	2.00	1.84
	T-2525A	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
6	CFTM	N.D.	N.D.	1.40	8.70	19.7	16.2	8.38	4.54	1.16	N.D.
	T-2525A	N.D.	N.D.	0.06	0.28	0.50	0.38	0.16	0.06	N.D.	N.D.
7	CFTM	N.D.	N.D.	1.44	2.48	6.48	8.84	6.80	4.68	1.02	0.66
	T-2525A	N.D.	N.D.	N.D.	0.46	1.68	1.84	2.66	3.36	0.16	0.58
8	CFTM	N.D.	N.D.	1.56	4.24	7.08	20.1	21.9	15.0	7.12	2.48
	T-2525A	N.D.	N.D.	N.D.	5.28	4.08	10.0	14.6	7.32	3.78	N.D.

N.D.=Not detected

後で 1.13  $\mu\text{g/ml}$ , 6 時間後で 0.99  $\mu\text{g/ml}$  と, 単独投与時よりもやや低かったが, paired t-test で有意差は認めなかった (Table 2).

2) 単独投与時の胆汁中濃度

CFTM-PI 200 mg 単独投与時の CFTM および代謝体 T-2525A の胆汁中濃度推移を, Table 3 に示した. ただし, 症例 9 は同時に施行している胃切除の影

響が極めて大きく, ここでの解析から除外した.

CFTM の胆汁中濃度は, 4~7 時間後にピーク濃度に達し, 血中濃度よりやや遅れてピークが出現した. その濃度は 2.50~29.7  $\mu\text{g/ml}$ , 平均 13.6  $\mu\text{g/ml}$  で, 4 時間後血中濃度との比は平均で 7.5 と極めて高い値を示した. その代表的な 4 例の CFTM 胆汁中濃度の推移を Fig. 2 に示した.

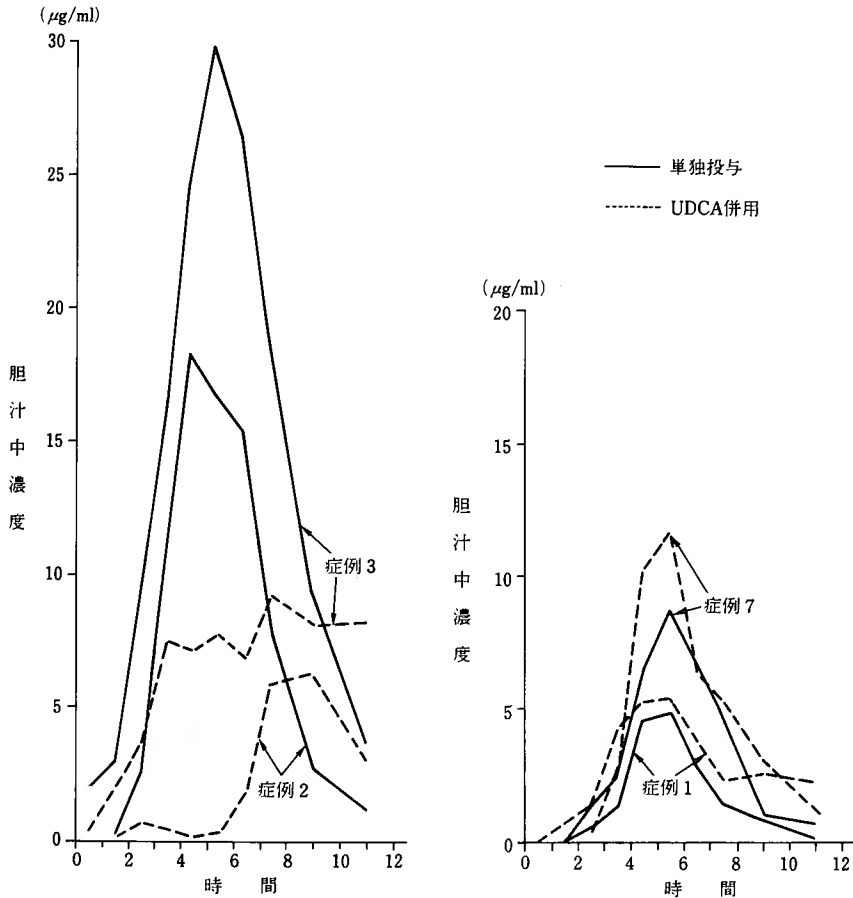


Fig. 3. 単独投与時と UDCA 併用時の CFTM 胆汁中濃度比較

一方、代謝体 T-2525A の胆汁中濃度については、2例は測定限界以下で、5例は6時間前後にピークを示し、その値は 0.40~3.52  $\mu\text{g/ml}$  であったが、残り1例の乳頭形成を施行した症例8ではピーク値が 14.6  $\mu\text{g/ml}$  と高値であった。

### 3) UDCA 併用時の胆汁中濃度

UDCA 300 mg 併用時の CFTM 胆汁中濃度に及ぼす影響は2通り認められ、その代表例を Fig. 3 に示した。

併用により低下した2例については、症例2は閉塞性黄疸を呈し急性閉塞性化膿性胆管炎に急性胆嚢炎も併発していた症例で、試験当日でもまだ血清総ビリルビン値は 1.6 mg/dl と高値であった。しかし、症例3は単なる総胆管結石で血清総ビリルビン値は正常範囲、ALP は 11.4 KA 単位であった。2例とも、UDCA 併用試験は翌日連続して行われ、前日の試験を終了後

Tチューブのクランプはされていなかった。したがって、いずれも併用時の胆汁流出量が減少し、CFTM の胆汁中移行の低下とピークの出現時間の遅延が認められた。

一方、症例1と7は、単独投与時の胆汁中濃度はあまり高くなかったが、前日の試験を終了後、半日ではあるがTチューブをクランプしており、いずれも併用時の胆汁流出量は減少せず、ピークの出現時間も単独投与時と同様であり、かつ併用により CFTM の胆汁中濃度はやや増加した。

なお、症例4は試験1当日の肝機能検査で、血清総ビリルビン値は 1.1 mg/dl、ALP は 327 IU/ml であり、症例5は胆嚢炎の術後であり、症例6も胆嚢・胆管結石に急性胆嚢炎を合併しすでに胆嚢穿孔を来していた症例である。これら3例については十分比較できる試料が得られなかった。

Table 4. CFTM, T-2525A 胆汁中回収率（12時間）

単独投与時

(%)

症 例	CFTM	T-2525 A	Total	T-2525A 比率*
1	0.16	0.02	0.18	11.1
2	0.43	0.09	0.52	17.3
3	1.23	0.10	1.33	7.52
4	0.18	N. D.	0.18	0
5 *	0.11	N. D.	0.11	0
6	0.61	0.01	0.62	1.61
7	0.30	0.10	0.40	25.0
8	0.94	0.53	1.47	36.1
9	0.042	0.061	0.103	59.2

UDCA 併用時

症 例	CFTM	T-2525 A	Total	T-2525A 比率*
1 *	0.28	0.01	0.29	3.45
2	0.11	0.01	0.12	8.33
3	0.57	0.004	0.57	0.702
4	0.04	N. D.	0.04	0
7	0.47	0.30	0.77	39.0
9	0.071	0.033	0.104	31.7

Abovis® 使用時

症 例	CFTM	T-2525 A	Total	T-2525A 比率*
7	0.38	0.20	0.58	34.5
8	0.44	0.11	0.55	20.0

N.D.=Not detected      \*) 10時間の回収率

※ T-2525 A 比率=T-2525 A回収率÷Total回収率×100



Table 5. CFTM-PI 投与後の CFTM 尿中回収率（12時間）

(%)

症 例	単 独	UDCA 併用	Abovis <sup>®</sup> 併用
1	15.7	—	—
2	9.8	4.6	—
4	15.1	11.9	—
6	17.6	—	—
7	10.2	14.7	10.4
8	16.9	—	16.2
平均	14.2±1.38		
9	1.0	10.9	—

4) CFTM, T-2525A の胆汁中回収率

試料の十分採取可能であった症例について、CFTM と T-2525A の12時間胆汁中回収率を Table 4 に示した。

単独投与時では、CFTM の胆汁中回収率が0.16～1.23%で、代謝体 T-2525A を合わせて0.18～1.47%であった。また、2例では T-2525A は回収されなかったが、他5例では T-2525A が回収され全体に対する比率は7.52～36.1%であった。

UDCA 併用時では、CFTM の胆汁中回収率が0.04～0.57%で、代謝体 T-2525A を合わせて0.04～0.77

%であった。

Abovis 併用時では、2例ではあるが、CFTM の胆汁中回収率が0.38, 0.44%で、代謝体 T-2525A を合わせて0.58, 0.55%であった。

5) CFTM の尿中回収率

試料の十分採取可能であった症例について CFTM の12時間尿中回収率を Table 5 に示した。

単独投与時では、胃切除の症例9を除くと、9.8～17.6%、平均14.2%であった。このうち、UDCA 併用時に尿中回収率を測定できた症例が3例あったが、単独投与時と比較して2例で減少し、1例で増加した。

Table 6. 胃切除例における CFTM-PI の胆汁中、尿中、血中濃度の推移

(μg/ml)

			採取時間 (hr)									
			～ 1	～ 2	～ 3	～ 4	～ 5	～ 6	～ 7	～ 8	～10	～12
CFTM-PI 200 mg 単独	胆汁	CFTM	0.12	0.16	0.20	0.24	0.20	0.18	0.18	0.16	0.24	0.46
		T-2525 A	N.D.	N.D.	0.18	0.34	0.36	0.34	0.36	0.32	0.48	0.68
	尿中	CFTM	0.15		1.83		4.33		3.64		4.20	5.88
	血中	CFTM	0.13		0.12		0.08					
UDCA 300 mg 併用	胆汁	CFTM	0.18	0.08	0.36	0.44	0.60	2.14	0.60	0.52	0.52	0.34
		T-2525 A	N.D.	N.D.	N.D.	0.14	0.26	1.00	0.44	0.44	0.34	0.14
	尿中	CFTM	0.83		65.9		98.8		94.2		62.1	35.1
	血中	CFTM	1.05		1.70		0.95					

N.D. = Not detected

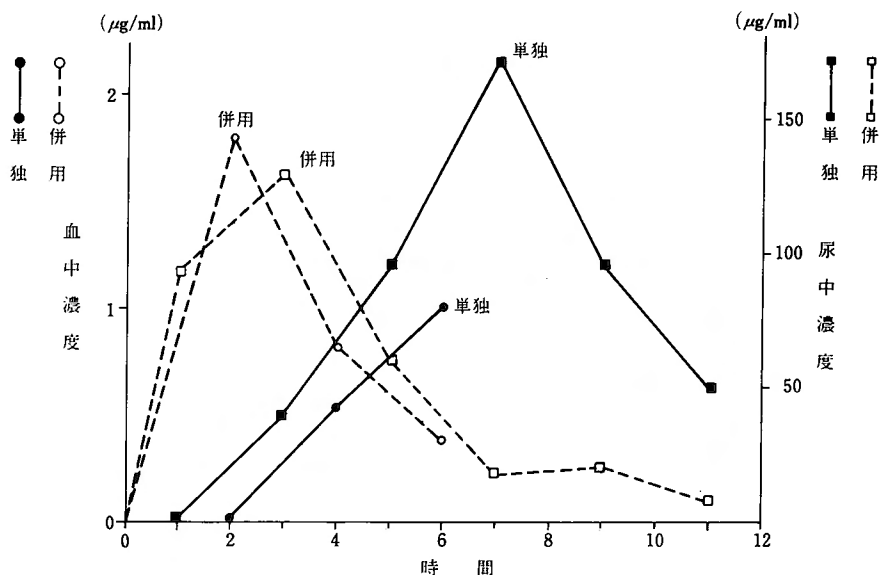


Fig. 4. 乳頭形成例における CFTM-PI の血中および尿中濃度に及ぼす Abovis® 併用効果

また, Abovis 併用時は, 2 例とも単独投与時とほぼ同率であった。

#### 6) 胃切除例における検討

症例 9 は, 総胆管結石に胃ポリープが併存していたため, Tチューブ挿入に加えて胃切除を同時に施行した 73 歳の男性である。本例で試験 1 と試験 2 を施行し, その胆汁, 尿, 血中濃度の推移を Table 6 に示した。

術後 37 日目の試験 1 (単独投与) では, 血中・尿中濃度は極めて低値であり, 同様に CFTM の胆汁中濃度のピーク値も  $0.46 \mu\text{g/ml}$  と極めて低値であった。また, T-2525A の胆汁中濃度のピーク値は CFTM より高く  $0.68 \mu\text{g/ml}$  で, その回収比率も全体の 59.2% と高かった。

一方, 術後 40 日目の試験 2 (UDCA 併用) では, 血中・尿中濃度は単独時と比較して著しく上昇し, 同様に CFTM の胆汁中濃度のピーク値も  $2.14 \mu\text{g/ml}$  と上昇した。また, T-2525A の胆汁中濃度のピーク値は  $1.00 \mu\text{g/ml}$  であったが, 回収比率は全体の 31.7% と単独投与より低かった。

#### 7) 乳頭形成術例における検討

症例 8 は, 総胆管結石のため, 胆嚢摘出術と Tチューブ挿入に加えて, 十二指腸乳頭形成術を施行した 54 歳の女性である。本例では試験 1 と試験 3 を施行した。

試験 1 (単独投与) では, 試験の当日まで肝機能検査で ALP 814 IU/ml と高値であったが, CFTM の

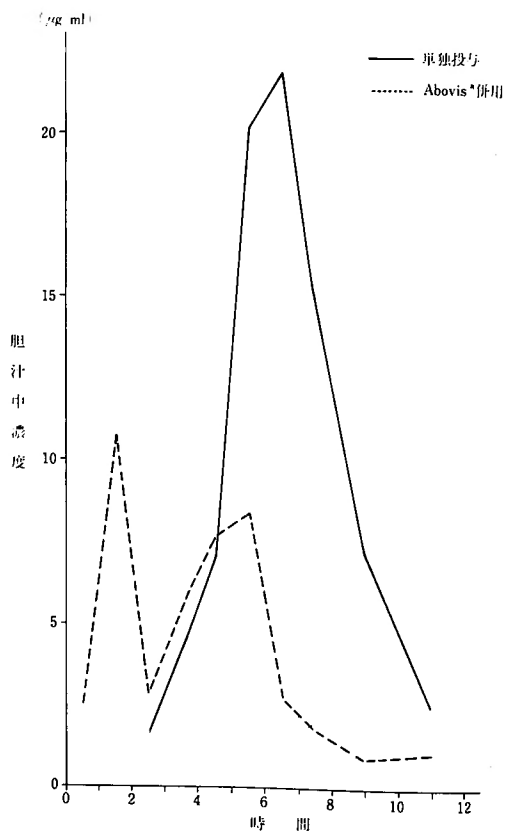


Fig. 5. 乳頭形成例における CFTM の胆汁中濃度

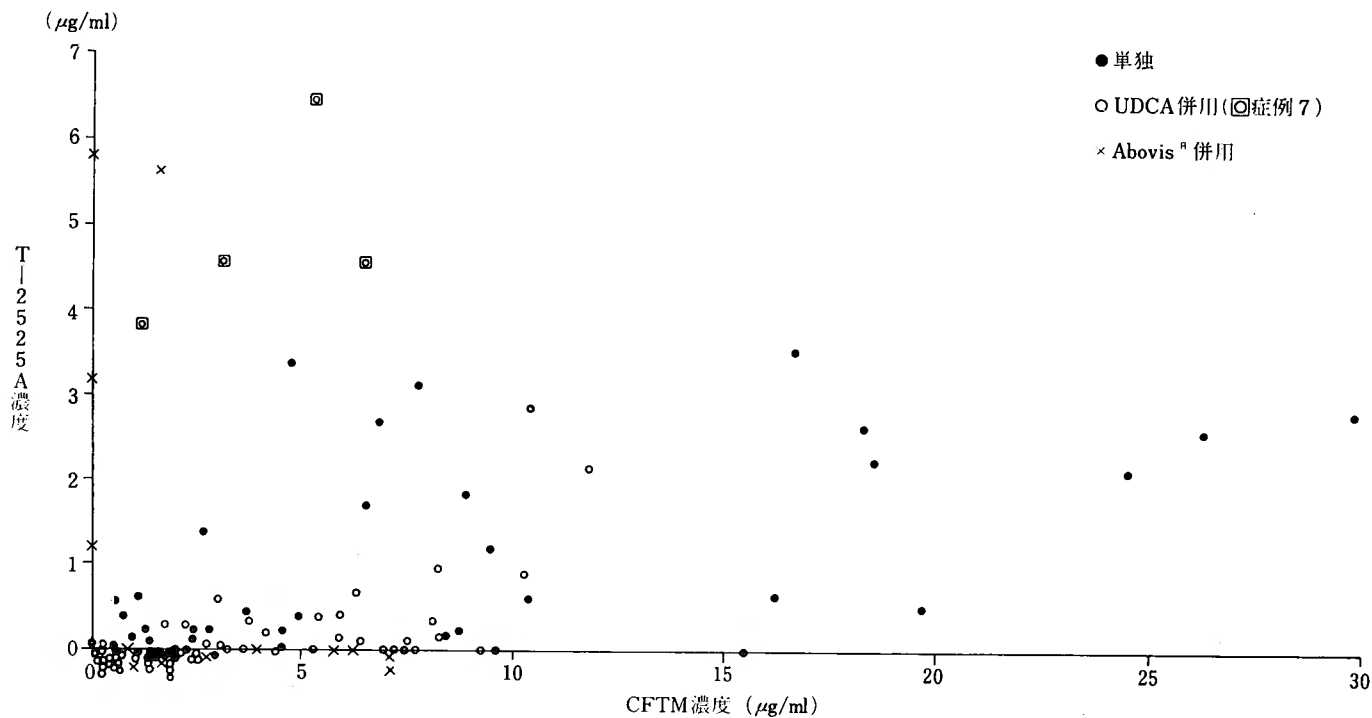


Fig. 6. 各採取時間帯ごとの胆汁中 CFTM, T-2525A 濃度の相関性

胆汁中濃度は6～7時間後にピークに達し、21.9 $\mu$ g/mlであった。また、T-2525Aの胆汁中濃度も6～7時間後にピークに達し、14.6 $\mu$ g/mlであった (Table 3)。胆汁中回収率は、CFTM 0.94%、T-2525A 0.53%で、T-2525Aの全体に対する比率は36.1%であった (Table 4)。

試験3の Abovis 併用による血中、尿中濃度への影響は Fig. 4、胆汁中濃度への影響は Fig. 5 に示した。血中・尿中濃度のピークは単独投与より早期に出現した。また、CFTMの胆汁中濃度はピークが1～2時間後と5～6時間後の2峰性を示し、この前者のピークは血中・尿中濃度のピーク出現時間とよく一致していた。なお、尿中回収率は Abovis 併用時も単独投与と同率であったが (Table 5)、CFTMの胆汁中回収率は併用時が0.44%と単独投与の1/2に低下した。一方、T-2525Aの回収率は0.11%で、全体に対する比率も20.0%と単独投与より減少した。

#### 8) Abovis 併用の影響

Abovis 併用の影響は2例 (症例7, 8) で検討し、そのうち1例 (症例8) は前述の項で述べた。症例7については、尿中回収率は単独投与と併用時とで同率であったが、胆汁中回収率は、CFTM は単独時0.30%、併用時0.38%、T-2525A は単独時0.10%、併用時0.20%といずれも併用時に上昇し、T-2525A 回収率の全体に対する比率も25.0%から34.5%に上昇した (Table 4)。

#### 9) 胆汁中の CFTM と T-2525A 濃度の相関性

症例8, 9を除く7例における各試験毎の全ての時間帯の採取胆汁について、その CFTM と T-2525A の濃度を Fig. 6 に示した。

T-2525A は、単独投与時には全てが4 $\mu$ g/ml以下の濃度に分布し、CFTM が15 $\mu$ g/ml以上と高値でも、T-2525Aの胆汁中濃度はそれとは比例しなかった。また、UDCA 併用時も、症例7の一部を除き、T-2525Aの胆汁中濃度はほとんどが1 $\mu$ g/ml以下の濃度に分布していた。ただし、 $\square$ で示す4点は、他の症例と比較して T-2525Aの胆汁中濃度が高く異常を示した。これは、症例7のUDCA 併用時の胆汁で、T-2525A 回収率も全体に対する比率が39.0%と高かった。なお、Abovis 併用時には、CFTMの濃度は測定限界以下で T-2525Aのみ移行していた特殊な3点が認められた。これは、CFTMの胆汁中濃度の推移と T-2525Aの胆汁中濃度の推移に時間的なズレが生じたことを示している。

## 考 察

胆道感染症においては、緊急入院手術を要する胆汁性腹膜炎を除いて、外来診療で手軽に投与できる経口用抗生物質を内服させながら、超音波検査による肝・胆道系の精査により診断と治療方針を決定していくのが常であろう。また、胆道系手術を施行した際にも、術後早期に行う抗生物質の注射に引き続いて、点滴静注をする程でなくなった時期になってもなお有菌胆汁を排出する症例では、患者の消化管が薬剤の吸収能を十分回復していることを見定めた上で、経口用抗生物質を内服させることは、患者の負担を少なくする有用な治療法であろう<sup>13)</sup>。

一方、現在わが国において胆道感染症 (胆嚢炎、胆管炎) に適応が認められている経口用セフェム系抗生剤としては CEX, Cefixime (CFIX)<sup>13)</sup> などごく少数である。また、他の抗菌剤には、抗菌力に難点があったり、胃腸障害が少なくないなど問題が多い。したがって、副作用が少なく、注射用第3世代セフェム剤に匹敵するような強い抗菌力と広い抗菌スペクトルを有し、かつ胆汁中移行も良好な新しい経口用セフェム剤の開発が望まれていた。

新しい経口用セフェム剤は、CFTM-PIのほか、CFIX, Cefuroxime axetil (CXM-AX)<sup>14)</sup>、7432-Sの4薬である。なかでも、CFTM-PIは抗菌活性を持つCFTMのセフェム骨格の4位を pivaloyloxymethyl ester 誘導体にして腸管吸収を良好にした薬剤である。その抗菌力は、*E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*などのグラム陰性桿菌に対して極めて強いとともに、従来の経口用セフェム剤が無効であった *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, インドール陽性 *Proteus* にも有効になったのが特徴である。また、 $\beta$ -lactamase に対しても極めて安定である<sup>9)</sup>。現在、既に市販され、安全性の高いことが確認され、各種感染症に優れた臨床効果が得られている。

実験動物における胆汁中移行については、ラットに100 mg/kg 経口投与後、総胆管カニューレーションにより採取した24時間胆汁中回収率は0.35%で、尿中回収率17.7%の約1/50であった<sup>9)</sup>。また、ヒト、ラットなどを用いたバイオオートグラフィーによる尿中代謝物の検討では、経口投与後、尿中から CFTM 以外の代謝物は認められていない<sup>9)</sup>。しかし、HPLCによりヒトに経口投与後に血中・尿中から<sup>9)</sup>、また、ラットに経口投与後の胆汁中から<sup>9)</sup> 代謝体 T-2525A が一部

認められている。

CFTM-PI のヒト胆汁中への移行は成績の項で述べたとおりであるが、200 mg 単独投与時の CFTM の胆汁中濃度は4～7時間後に2.50～29.7  $\mu\text{g/ml}$  となり、血中濃度よりはるかに高い値を示した。また、胆汁中濃度の測定に HPLC 法を用いたので、代謝体の T-2525A が認められた。その濃度は2例については測定限界以下、5例について最高濃度は0.40～3.52  $\mu\text{g/ml}$  (CFTM の最高濃度の2.54～38.0%) であったが、乳頭形成術を同時に施行した症例8では最高濃度14.6  $\mu\text{g/ml}$  (CFTM の最高濃度の66.7%) と高値を示した。

T-2525A には CFTM と異なり抗菌活性はなく、生成される経路は、CFTM-PI が上部消化管内で中性やアルカリ条件下にセフェム骨格の二重結合が  $\Delta_3$  から  $\Delta_2$  に移動し、T-2588A となって腸管で吸収されエステラーゼにより加水分解され T-2525A となる経路である<sup>10)</sup>。したがって、症例8で T-2525A が高値を示したのは、乳頭形成術により十二指腸および小腸の pH が変動したため T-2588A が増え、その代謝体 T-2525A の胆汁中濃度を高めたと推定されるが、今後の詳細な検討が必要であろう。なお、今回、CFTM-PI で認められた代謝体 T-2525A のようなセフェム骨格の二重結合が移動した代謝体は、CFTM-PI と同様にセフェム骨格の3位を化学修飾してプロドラッグにした他の経口用セフェム剤 (CXM-AX<sup>11)</sup>, SCE-2174<sup>12)</sup>, CS-8072<sup>13)</sup>) でも生成が認められており、現在のところ、本代謝体の生成は共通の問題である。

胆道系では、長期に亘る閉塞性黄疸など胆汁酸の腸肝循環が遮断されている症例においては胆汁酸の枯渇状態にあり、このような症例に胆汁酸製剤を経口投与すると、 $\beta$ -ラクタム剤の胆汁中移行が促進されることが多い<sup>14)</sup>。今回も CFTM-PI 2000 mg に胆汁酸製剤の一つである UDCA 300 mg を投与して、その影響を検討したが、CFTM の胆汁中濃度に及ぼす影響は2通り認められた。併用により胆汁中濃度が低下した典型的な症例は2例とも同一施設であり、前日の試験1の終了後Tチューブのクランプをせず、そのまま試験2に入っているためである。一方、症例1, 7ではUDCA にて明らかに上昇しており、2例とも試験1の終了後半日ではあるがクランプがなされていた。したがって、複数施設での共同研究に際しては、注意点として症例ごとの背景因子で分析すべきであり、平均値を論ずる危険性を示唆している。また、血中濃度に

及ぼす UDCA の影響は、2, 4, 6時間とも平均値は低下しているが、有意差検定では有意な差は認めなかった。しかし、尿中回収率を比較できる3例では、症例7は上昇したが、症例2, 4の2例は低下した。したがって、UDCA が CFTM-PI の吸収に影響を及ぼすことも考えられるので、UDCA の併用効果についてはこの点も検討し、今後再度 crossover 比較試験をすべきであろう。

Abovis の薬理作用については、すでに多くの研究が発表されているが<sup>14)</sup>、今回2例 (症例7, 8) でその併用効果を検討した。症例7では単独投与時と比較して、血中・尿中濃度は同様の推移であったが、CFTM の胆汁中回収率は0.30%から0.38%と上昇が認められた。また、乳頭形成術を同時に施行した症例8では、単独時に比較して、血中・尿中濃度のピークが明らかに早期に出現し、CFTM の胆汁中濃度は2峰性を示した。これは Abovis によって、胃内容物の排出が促進され、薬剤が早く腸管の吸収部位に到達したため、早期に吸収が開始されたと推定される。また、症例7と比べて乳頭形成術を施行した症例に、Abovis の作用が強くて原因として、十二指腸内の pH の変化によるセクレチン分泌の問題等が関与していると思われる。なお、Abovis 併用による影響の検討は、今回2例と少ないため、今後さらに症例を重ねることが必要と思われる。

一般に、経口用抗生物質は消化管内濃度が高くなり、広域抗菌スペクトルを有する薬剤は腸内細菌叢への影響による胃腸障害も考慮しなければならない。CFTM-PI の吸収されずに残存した薬剤は、腸内細菌の  $\beta$ -lactamase によってそのほとんどが失活するため<sup>4)</sup>、細菌叢の乱れも少ないのではないかと推測されている。開発時の臨床検討では、下痢・軟便の発現例数は1,650例中17例と従来の経口用セフェム剤とほぼ同等の頻度で少なく、偽膜性大腸炎の例もこれまで報告されていない<sup>9)</sup>。また、セフェム系注射剤の副作用として報告されているアンタビユース様作用については、セフェム骨格の3位の methyl tetrazol-thiol 側鎖がその原因である<sup>15)</sup>。CFTM-PI はセフェム骨格の3位に methyl tetrazol を有するが、イオウ原子を介さずに直結型であるため、飲酒後のアンタビユース様作用は、動物実験の結果<sup>9)</sup>、と臨床でも報告されていない事実から<sup>9)</sup>、その発現の可能性は極めて少ないと思われる。

以上、胆石症に伴う中程度の胆管炎や胆管炎など胆道感染症の初期治療として、経口用セフェム剤 CFTM

PI を投与する適応症例は多く、本剤の強い抗菌力と今回の胆汁中移行の検討結果より、*E. coli* や *Klebsiella* 等の菌に起因する症例には外来治療で治癒することも予想される。

本論文の要旨は、第36回日本化学療法学会総会 (昭和63年、神戸) にて発表した。

## 文 献

- 1) Cefuroxime axetil 新薬シンポジウム. 第33回日本化学療法学会西日本支部総会, 1985 (大阪).
- 2) CS-807 新薬シンポジウム. 第35回日本化学療法学会総会, 1987 (盛岡).
- 3) 原沢 茂, 谷 礼夫, 三輪 剛, 他: 消化器疾患と胃排出能 (2報). 日内会誌 68: 1424-1434, 1979.
- 4) 才川 勇, 中島良文, 田井 賢, 他:  $\beta$ -ラクタム系抗生物質の薬学的研究 (第22報). 薬誌 106: 478-490, 1986.
- 5) 才川 勇, 田井 賢, 杉本由美子: T-2588 臨床第一相試験における血中および尿中代謝物について. Chemotherapy 34(S-2): 158-165, 1986.
- 6) 才川 勇, 保田 隆, 渡辺泰雄, 他: 新しいエステル型経口用セフェム剤, T-2588 の実験動物における体内動態について. Chemotherapy 34(S-2): 122-133, 1986.
- 7) SCE-2174 新薬シンポジウム. 第35回日本化学療法学会総会, 1987 (盛岡).
- 8) 霜鳥智也, 柴田哲夫, 米田豊昭: T-2588 の Disulfiram 様作用の検討. Jap. J. Antibiotics 39: 2301-2306, 1986.
- 9) T-2588 新薬シンポジウム. 第33回日本化学療法学会総会, 1985 (東京).
- 10) 田井 賢, 貞木 浩, 才川 勇: プロドラッグ. 化学療法の領域 2: 1283-1289, 1986.
- 11) 玉沢佳巳: Acetylcholine の胆道系に及ぼす影響に関する実験的・臨床的研究. 臨床成人病 8: 1379-1386, 1978.
- 12) 谷村 弘: 胆道感染症. 上田 泰, 清水喜八郎編.  $\beta$ -ラクタム系薬. 南江堂. p. 769-780, 1987.
- 13) 谷村 弘, 他 (8施設): 胆道感染症の化学療法 (XXVI). Cefixime の胆汁中濃度, 胆嚢組織内濃度および臨床効果. Chemotherapy 33(S-6): 499-518, 1985.
- 14) 谷村 弘, 他 (3施設): Cefuroxime axetil (CXM-AX) の胆嚢組織内および胆汁中移行に関する臨床的研究. Chemotherapy 34(S-5): 386-391, 1986.
- 15) 田坂賢二: ジスルフィラム様作用. 上田 泰, 清水喜八郎編.  $\beta$ -ラクタム系薬. 南江堂. p. 111-123, 1987.